

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-522805

(P2001-522805A)

(43) 公表日 平成13年11月20日 (2001. 11. 20)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/567		A 6 1 K 31/567	4 C 0 7 6
9/06		9/06	4 C 0 8 6
47/10		47/10	
47/38		47/38	
A 6 1 P 5/28		A 6 1 P 5/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2000-520134(P2000-520134)	(71) 出願人	シェーリング コーポレイション Schering Corporation アメリカ合衆国 ニュージャージー 07033-0530, ケニルワース, ギャロ ッピング ヒル ロード 2000
(86) (22) 出願日	平成10年11月5日 (1998. 11. 5)	(71) 出願人	エンドルシエルシェ, インコーポレイテ ッド. カナダ国 ジー1ダブリュー 2ジェイ5 ケベック, セイント-フォイ, デ ラ ブロムナード 2989
(85) 翻訳文提出日	平成12年5月2日 (2000. 5. 2)	(74) 代理人	弁理士 山本 秀策
(86) 国際出願番号	P C T / U S 9 8 / 2 3 2 2 6		
(87) 国際公開番号	W O 9 9 / 2 4 0 4 2		
(87) 国際公開日	平成11年5月20日 (1999. 5. 20)		
(31) 優先権主張番号	0 8 / 9 6 6 , 2 6 3		
(32) 優先日	平成9年11月7日 (1997. 11. 7)		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗アンドロゲンゲル組成物

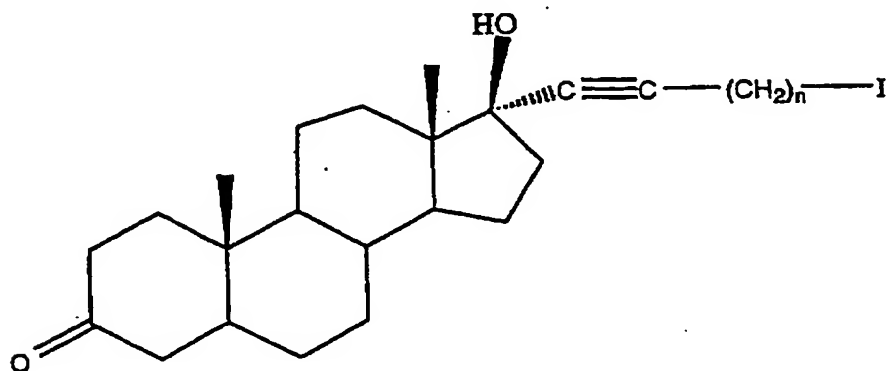
(57) 【要約】

アンドロゲン関連状態 (例えば、性瘡) の局所的処置のために有効な量の式 (I I) で表された化合物を含有し、エタノール-水 [97. 6 : 2. 4 (w/w)] のようなアルコール-水溶媒系に溶解され、約3. 5 ~ 4. 5 の範囲の見掛けpHを有し、そしてゲル化剤を含有する、ヒトにおけるアンドロゲン関連状態 (例えば、性瘡) の局所的処置のための薬学的組成物が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 アンドロゲン関連疾患の局所的処置のための薬学的組成物であって、(a) 該アンドロゲン関連疾患を局所的に処置するために有効な量の式 1 で表される化合物

【化 1】



(ここで、 n は、1～3の整数である)；(b) 約5.0重量パーセントより多くない水を含むアルコール-水溶媒系；そして(c) 該薬学的組成物をゲルの形態に維持するために十分な量のゲル化剤を含むし、そして該薬学的組成物が約5に等しいかそれより小さい見掛けpHを有する、薬学的組成物。

【請求項 2】 前記アルコールがエタノールである、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

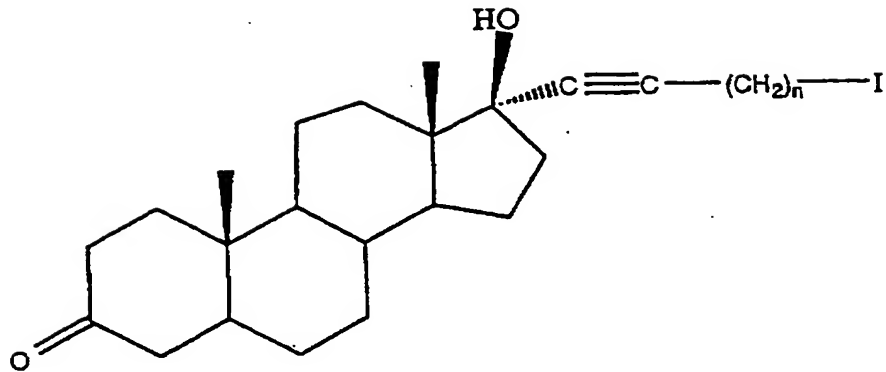
【請求項 3】 前記pHが約3より大きくそして約5より小さい範囲に維持される、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】 式 1 における n が2である、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】 アンドロゲン関連疾患の局所的処置のための薬学的組成物であって、以下：

(a) 該アンドロゲン関連疾患を局所的に処置するために有効な量の式 1 で表される化合物

【化 2】



(ここで、 n は2～3の整数である)；

(b) 約5.0重量パーセントより多くない水を含むエタノール-水溶媒系；

(c) 該薬学的組成物の見掛けpHを3より大きく約5より小さい範囲の値に維持することが可能な緩衝液系；

(4) 該薬学的組成物をゲルの形態に維持するために十分な量のゲル化剤、を含む薬学的組成物。

【請求項6】 式Iにおいて n が2である、請求項5に記載の薬学的組成物

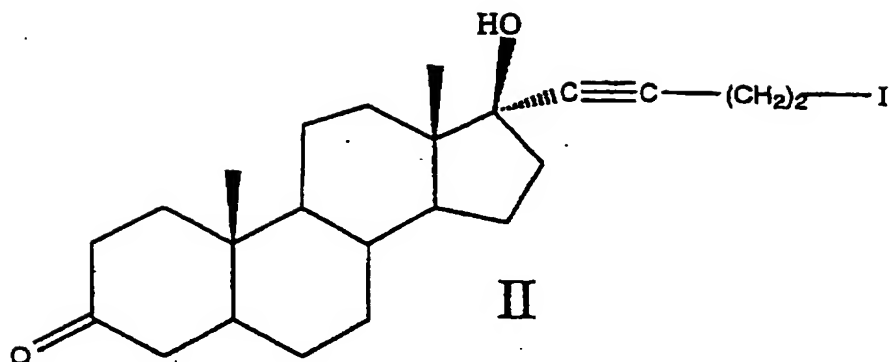
。

【請求項7】 前記エタノール-水溶媒系が約1.0～約4.0重量パーセントの水を含む、請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項8】 前記見掛けpHが約3.5～約4.5の範囲である、請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項9】 アンドロゲン関連疾患の局所的処置のための薬学的組成物であって、(a) 該アンドロゲン関連疾患の局所的処置のために有効な量の式Iの化合物；

【化3】



(b) 約1.0より多く約4.0重量パーセントまでの水を含むエタノール-水溶媒系；(c) 該薬学的組成物の見掛けpHを約3.5～約4.5の範囲に維持することが可能な緩衝液系；および(d) 該薬学的組成物をゲルの形態に維持するために十分な量のゲル化剤、を含む薬学的組成物。

【請求項10】 前記ゲル化剤がヒドロキシプロピルセルロースである、請求項9に記載の薬学的組成物。

【請求項11】 以下の量で存在する成分を含む、請求項9に記載の薬学的組成物：

成分	量 (mg/g)
式IIの化合物	8.00～12.00
ヒドロキシプロピルセルロース	20.00～30.00
リン酸ナトリウム	0.025～0.035
リン酸	1.60～2.40
水	19.0～29.0
エタノール	929～951。

【請求項12】 以下の量で存在する成分を含む、請求項9に記載の薬学的組成物：

成分	量 (mg/g)
式IIの化合物	10.00
ヒドロキシプロピルセルロース	25.00
リン酸ナトリウム	0.03

リン酸	2.00
水	24.07
エタノール	938.90。

【請求項 13】 前記エタノール-水溶媒系が約 2.0～約 3.0 重量パーセントの水を含有する、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 14】 前記アンドロゲン関連疾患が挫瘡である、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 15】 前記アンドロゲン関連疾患が脂漏症である、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 16】 前記アンドロゲン関連疾患が多毛症である、請求項 9 に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】 挫瘡を処置する方法であって、そのような処置を必要とするヒトに、挫瘡を有効に局所処置するために十分な量の前記請求項 1 に記載の薬学的組成物を投与する工程、を包含する方法。

【請求項 18】 脂漏症を処置する方法であって、そのような処置を必要とするヒトに、脂漏症を有効に局所処置するために十分な量の前記請求項 1 に記載の薬学的組成物を投与する工程、を包含する方法。

【請求項 19】 多毛症を処置する方法であって、そのような処置を必要とするヒトに、多毛症を有効に局所処置するために十分な量の前記請求項 1 に記載の薬学的組成物を投与する工程、を包含する方法。

【請求項 20】 男性ホルモン性脱毛症を処置する方法であって、そのような処置を必要とするヒトに、男性ホルモン性脱毛症を有効に局所処置するために十分な量の前記請求項 1 に記載の薬学的組成物を投与する工程、を包含する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(背景)

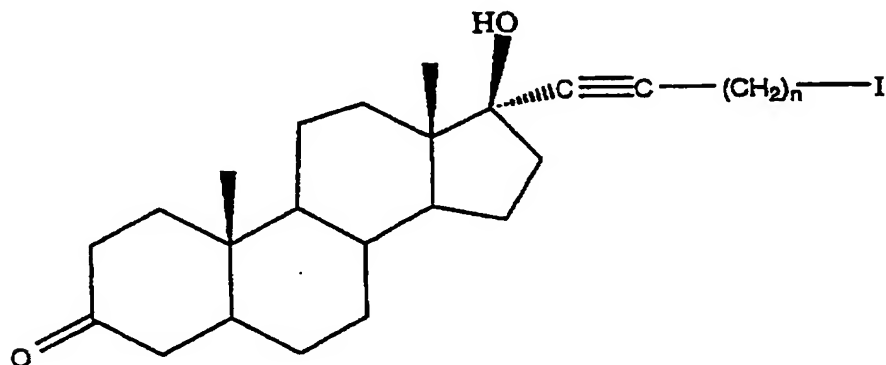
本発明は、ヒトにおける挫瘡ならびに脂漏症、多毛症および男性ホルモン性脱毛症を含む他のアンドロゲン関連の状態を処置するために適切でありそしてアルコール-水溶媒系に溶解または懸濁された抗アンドロゲン化合物を含有する、ゲルの形態で安定な薬学的組成物に関し、約5より大きくない見掛けpH値およびゲル化剤を有する。

【0002】

国際公開番号WO94/26767 (1994年11月24日公表) は、式I

【0003】

【化4】



で表される抗アンドロゲン（ここで、 n は2～3の整数である）、そのような抗アンドロゲンを含有する薬学的組成物、および挫瘡を含むアンドロゲン依存性疾患を処置するためにそのような抗アンドロゲンを使用する方法を開示している。

【0004】

式Iの抗アンドロゲン化合物のひとつを含有する薬学的組成物を開発する過程で、この化合物は不安定であり、そして25℃でさえ経時的に分解するということが発見された。

【0005】

それゆえ、挫瘡を含むアンドロゲン依存性疾患の局所的処置のための有用な抗

アンドロゲンを含有し、そして商業上の使用のための適切に延長された有効期限を有する安定な薬学的組成物が必要である。

【0006】

(発明の要旨)

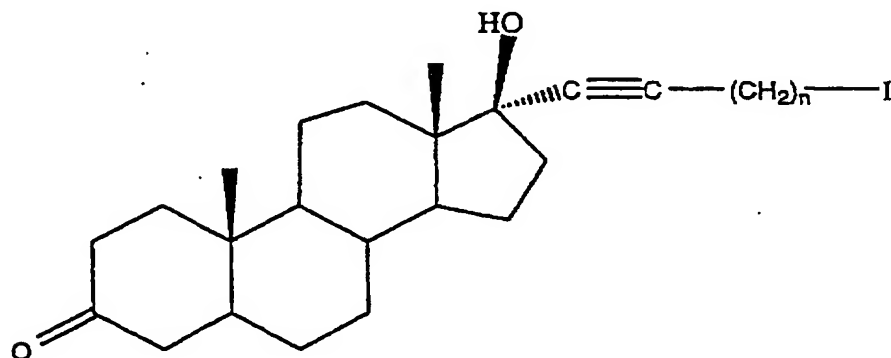
本発明者らは、式1の化合物が、純粋なアルコールを含有する溶媒系または約5重量パーセントより多い水（例えば、6.2重量パーセントの水）を含有するアルコール-水溶媒系中よりも、約5重量パーセントより少ない水を含有するアルコール-水溶媒系中の方が分解に対してより安定であり；そして（2）アルコール溶媒系においてプロピレングリコールのようなグリコールの存在が式1の化合物の分解を促進し；そして（3）約5より大きくない、好ましくは約3より大きく約5.0より小さい範囲の見掛けpHのアルコール-水溶媒系が式1の化合物の安定性を高めるということを発見した。

【0007】

本発明は、アンドロゲン関連疾患の局所的処置のための薬学的組成物を提供し、この薬学的組成物は（a）アンドロゲン関連疾患を局所的に処置するために有効な量の式1で表される化合物

【0008】

【化5】



（ここで、nは、2～3の整数である）；（b）約5重量パーセントより多くない水を含有するアルコール-水溶媒系；および（c）この薬学的組成物をゲルの形態に維持するために十分な量のゲル化剤を包含し、そしてこの薬学的組成物は

約5に等しいかそれより小さい見掛けPHを有する。

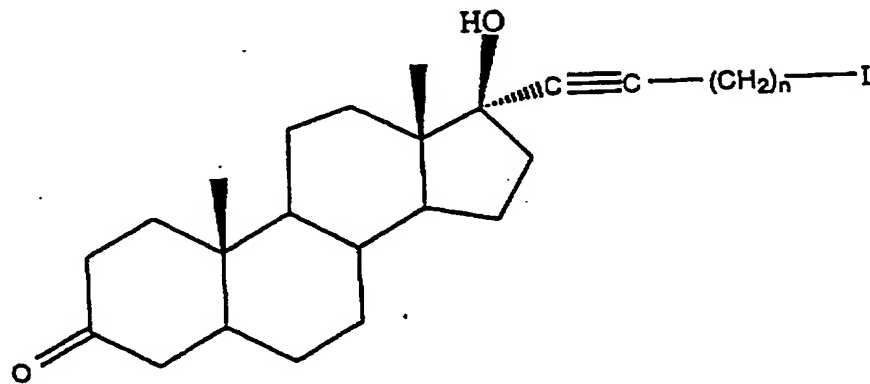
【0009】

本発明はさらに、アンドロゲン関連疾患の局所的な処置のための薬学的組成物を提供し、この薬学的組成物は以下を包含する：

(a) アンドロゲン関連疾患を局所的に処置するために有効な量の式Iで表される化合物

【0010】

【化6】



；（ここで、nは2～3の整数である）

(b) 約5.0重量パーセントより多くない水を含むエタノール-水溶液系；

(c) この薬学的組成物の見掛けpHを3より大きく約5より小さい範囲の値に維持することが可能な緩衝液系；

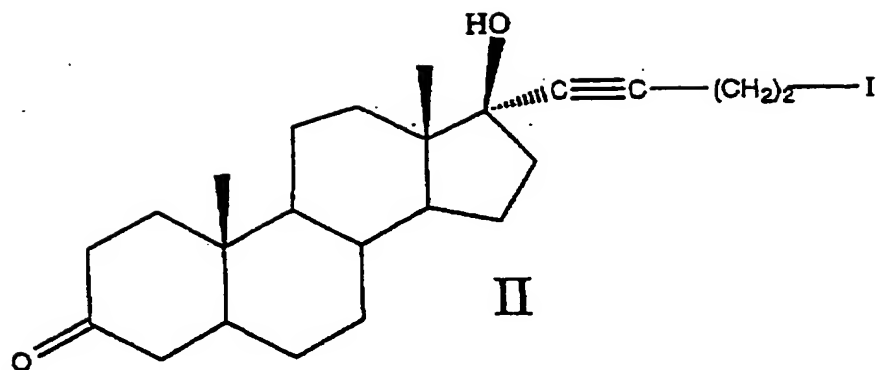
(4) この薬学的組成物をゲルの形態に維持するために十分な量のゲル化剤。

【0011】

本発明はさらに、アンドロゲン関連疾患の局所的処置のための薬学的組成物を提供し、この薬学的組成物は(a) アンドロゲン関連疾患を局所的に処置するために有効な量の式IIで表される化合物；

【0012】

【化7】



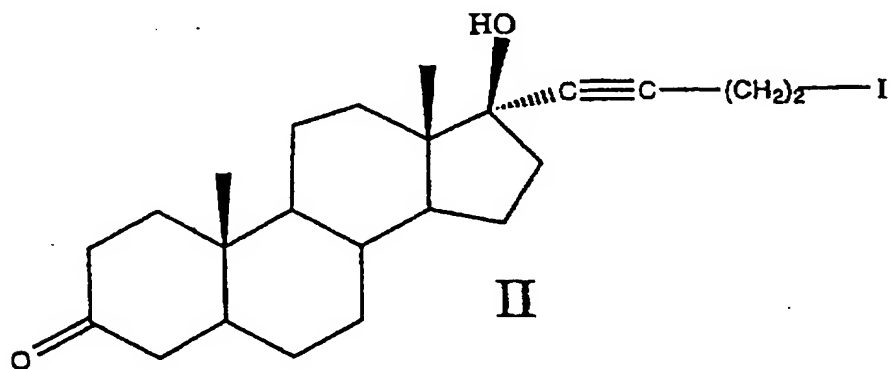
(b) 約 1.0 より多く約 4.0 重量パーセントまでの水を含有するエタノール-水溶媒系；(c) この薬学的組成物の見掛け pH を約 3.5 ～ 約 4.5 の範囲に維持することが可能な緩衝液系；および (d) この薬学的組成物をゲルの形態に維持するために十分な量のゲル化剤を含有する。

【0013】

本発明のさらに好ましい実施態様では、抗アンドロゲンゲル組成物が提供され、この組成物は、アンドロゲン関連状態を局所的に処置するために有効な量の式 I で表される化合物（この化合物は、17- α -(4-ヨードブチニル)-17- β -ヒドロキシ-4-アンドロスタン-3-オンという名称を有し、約 2.5 重量パーセントの水を含有するエタノール-水溶媒系に溶解される）；

【0014】

【化 8】



およびこの薬学的組成物の見掛け pH を約 3.5 ～ 4.5 の範囲の値に維持する

ことが可能な緩衝液系およびこの薬学的組成物をゲルの形態で維持するために十分な量のゲル化剤を含有する。

【0015】

(詳細な説明)

本発明の安定なゲル組成物を開発する過程において、本発明者らは式ⅠおよびⅠⅠで表される抗アンドロゲンが、アルコール（例えば、エタノール、イソプロパノール、オレイルアルコール、プロピレングリコール、オクタノールおよび2-メチルー1,4-ペンタンジオール）には溶解できるが、水にはわずかしか溶けないということを見出した。最も好ましい式ⅠⅠの化合物での予備処方安定性試験は、式ⅠⅠの化合物が純粋なエタノール、エタノール：水（95：5、v/v）およびエタノール：プロピレングリコール（90：10、v/v）中では50℃で速やかに分解するということを示した。式ⅠⅠの化合物は、約5.0重量パーセントより多くない水、好ましくは約1.0～約4.0重量パーセントの水、そしてさらに好ましくは約2.0～約3.0重量パーセントの水を含有するアルコール-水溶媒系中では分解に対して安定であった。本発明において有用と見出されたアルコールとして、C₂～C₈直鎖および分岐鎖アルコールを含有する水溶性アルコールが挙げられる。エタノールまたは2-プロパノールの使用が好ましく；エタノールの使用がさらに好ましい。

【0016】

本明細書中で使用される「ヒトにおけるアンドロゲン関連の状態」という用語により、挫瘡、脂漏症、多毛症および男性ホルモン性脱毛症を含むこれらのアンドロゲン関連状態が意図される。

【0017】

本発明において有用であると見出された緩衝液系は、水溶性の緩衝液系、特に本発明において有用なアルコール-水溶媒系に溶解でき、このアルコール-水溶媒系の見掛けpHを約5より大きくない、好ましくは約3より大きく約5より小さい範囲に、さらに好ましくは約3.5～約4.5の範囲のpH、そして最も好ましくは約4のpHに維持することが可能な緩衝液系である。典型的な適切な緩衝液系として、リン酸/リン酸-ナトリウム；クエン酸-クエン酸ナトリウムお

よび酢酸／酢酸ナトリウムが挙げられる。リン酸／リン酸一ナトリウムの使用が好ましい。10重量パーセントより少ない水を含有するアルコールー水系において約3.5～4.5の見掛けpHを維持することが可能な他の緩衝液系がまた使用され得る。

【0018】

本発明の薬学的組成物に関連して本明細書中で使用される「見掛けpH値」という用語は、水ーアルコール溶媒系を含有する本発明の安定な薬学的組成物のpH値がpH電極を使用して測定されるということを意味する。

【0019】

本発明において有用であると見出されたゲル化剤とは、本発明の薬学的組成物をゲルの形態で維持し得るものである。典型的な適切なゲル化剤として、ヒドロキシエチルセルロース誘導体、ヒドロキシプロピルセルロース誘導体、メチルセルロース誘導体を含むセルロースのアルキルーおよびヒドロキシアルキルエーテル、ならびにカルボマーおよびカルボポールの商標名で販売されているカルボキシビニルポリマーのようなカルボキシポリメチレン（これはイオン性が高く、わずかに酸性である）が挙げられる。ヒドロキシプロピルセルロースの使用が好ましい。本発明の薬学的組成物をゲルの形態に維持するのに有効と見出されたゲル化剤の量は、少なくとも組成物の約2重量パーセント、好ましくは約2～約5重量パーセント、さらに好ましくは約2～約3重量パーセント、最も好ましくは組成物の約2.5重量パーセントである。

【0020】

本発明の局所的な薬学的組成物はゲルの形態であり、このゲルは、挫瘡および他のアンドロゲン関連疾患の有効な局所的処置のための量の式IまたはIIの化合物を含有し、約5より小さい見掛けpHを有するアルコール水溶媒系に溶解または分散、好ましくは溶解される。活性成分、アルコールー水溶媒、ゲル化剤および緩衝液系に加えて、薬学的に受容可能な補助剤、安定化剤、保存剤および界面活性剤が含有され得る。

【0021】

本発明の薬学的組成物は、ヒトにおけるアンドロゲン関連状態（例えば、挫瘡

）の局所的処置のために有用である。典型的には、このゲル組成物は1日2回（例えば、朝と夕方に）、挫瘡および他のアンドロゲン関連状態の病変が現れる皮膚の部位に、患部全体を薄く覆うのに十分な量で局所的に適用される。皮膚の患部は、本発明の薬学的組成物の適用の前に完全に清潔としなければならない。アンドロゲン関連状態（例えば、挫瘡）を局所的に処置するのに有効な式ⅠおよびⅡで表される化合物の量は、約 0.01 g/cm^2 ～約 0.1 g/cm^2 の用量レベルで変化し、これは1日2回、薄膜として適用され得る。典型的な1回の用量として、 0.3 g/30 cm^2 、 0.6 g/60 cm^2 、 1.0 g/100 cm^2 および 2 g/200 cm^2 が挙げられる。このレジメは、4～16週間、すなわちアンドロゲン関連状態（例えば、挫瘡）が満足に応答するまで継続されなければならない。一旦、1日2回のレジメがそのようなはっきりとした有益な結果を与えたら、本発明の薬学的組成物の少ない頻度の局所適用（例えば、1日1回）が、アンドロゲン関連状態（例えば、挫瘡病変）の改善を維持するために使用され得る。

【0022】

（薬学的組成物）

以下の実施例は、本発明の組成物の処方および製造方法および包装について例示する。それらの多くの改変が、本発明の目的および意図から逸脱することなく実施し得るということは当業者には明らかである。

【0023】

（実施例1）

本発明の局所ゲル薬学的組成物は、以下に列記した量で存在する成分を含有する。

【0024】

【数1】

<u>成分</u>	<u>量</u>
	(mg/g)
式Ⅰの化合物	8.00-12.00
ヒドロキシプロピルセルロース NF ²	20.00-30.00
リン酸ナトリウム, USP	0.025-0.035
リン酸, NF	1.60-2.40
精製水 (USP)	19.0-29.0
エタノール, USP	929-951

1. 式Ⅰの化合物は、WO94/26767 (1994年11月24日公開) の実施例2およびスキーム2の手順に従って調製した。

【0025】

2. Aqualon Company, 2711 Centerville Rd., Wilmington, DE 19850から商標名 Klucel (登録商標) NFで入手可能。

【0026】

以下の手順を使用して組成物を調製した：

- 1) 適切なミキサーを備えた適切なステンレス鋼の容器に水を入れる。
- 2) この水 (工程No. 1) にリン酸ナトリウムを添加し、それが溶解するまで混合する。
- 3) 適切なミキサーを備えた大きなステンレス鋼容器にアルコールを入れる。
- 4) このアルコールの容器 (工程No. 3) に水溶液 (工程No. 2) を移し、混合を開始する。
- 5) この混合容器 (工程No. 4) にリン酸を添加し、約5分間混合する。
- 6) アルコール／緩衝液のpHを測定する (目標pH = 4.0 ± 0.2)。目標のpHを達成しない場合は、この材料 (アルコール／緩衝液) を廃棄する。
- 7) 目標pHを達成した場合、式Ⅰの薬剤を混合容器 (工程No. 5) に添加し、この薬剤が完全に溶解するまで混合する。
- 8) 攪拌速度を増加させ、Klucel HFをゆっくり混合容器に添加し (塊形成を避ける)、このバッチが濃くなり始めそしてKlucel HFが完全

に分散するまで適切に混合する。

9) 攪拌速度を適切に減少させ、約15分間混合を続ける。攪拌を停止し、一晚放置する。

10) 特定のエポキシ内装のアルミニウムチューブに充填する。

11) 2° ~ 25℃で保存する。

(実施例2)

実施例1の手順を使用して以下に列記した局所ゲル組成物を調製した。

【0027】

【数2】

成分	単位 mg/g	パックあたりの量
式II ¹ の化合物	10.00	1.25 kg
ヒドロキシセルロースNF ²	25.00	3.125 kg
リン酸ナトリウム, USP	0.03	0.00375 kg
リン酸 NF	2.00	0.25 kg
精製水 (USP)	24.07	3.00875 kg
エタノール USP	938.90	117.3625 kg
合計	1000	125 kg

1. 式II¹の化合物は、WO94/26767 (1994年11月24日公開) の実施例2およびスキーム2の手順に従って調製した。

【0028】

2. 使用したヒドロキシセルロースは、Aqualon Company, 2711 Centerville Rd., Wilmington, DE 19850から入手可能なKlucel HFである。

【0029】

実施例2の手順に従って調製した本発明の最も好ましいゲルの薬学的組成物は、25℃の温度で24ヶ月間保存した場合、式II¹の化合物の分解に対して安定であった。安定性の結果を以下の表1にまとめた。

【0030】

表1

実施例2の組成物の25℃および60%相対湿度での安定性

【表1】

時間 (月)	評価1、 表示力価としての式IIの化合物%
0	103
3	102
6	102
9	101
12	100
18	104
24	98

1 HPLC分析

2 5%過剰のIIをこのバッチに添加した。

【0031】

4. 0～5.0のpHを維持することが可能なリン酸緩衝液を含有するエタノール：水系[95：5(v/v)]中の式IIの化合物の安定性を、30°、50°および65℃の温度で12週間に亘って測定した。式IIの化合物の安定性(HPLC評価により測定した)は、以下の表2に示したように4～5のpH範囲では有意に変化しなかった。

【0032】

表2

リン酸緩衝液含有エタノール：水²中の式II¹の化合物の種々のpH値および温度での安定性

【表2】

時間 (週)	pH=4			pH=4.5			pH=5.0		
	温度 (°C)			温度 (°C)			温度 (°C)		
	30°	50°	65°	30°	50°	65°	30°	50°	65°
2	—	99	74	—	97	74	—	98	72
4	98	93	65	99	92	61	99	92	61
8	98	80	41	99	80	43	97	80	39
12	101	—	—	101	—	—	102	—	—

(1) 式Ⅰの化合物を外部標準を用いたHPLCにより分析。

(2) エタノール：水は95：5、v/vであり、93.8：6.2、w/wに相当する。

【0033】

リン酸緩衝液を含有するエタノール：水溶媒系（95：5，v/v）に溶解した式Ⅰの化合物（1重量％）の水相における安定性についてもまた30°、50°および65℃の温度で12週間にわたって測定した。以下の表3にまとめた結果は、エタノール－水（97.5：2.5 v/v）溶媒系中における式Ⅰの化合物の安定性がpH4（リン酸緩衝液系により維持）で最も高いということを示す。

【0034】

表3

pH=4および30°、50°および65℃の温度でリン酸緩衝液を含有する種々のエタノール：水溶媒系における式Ⅰ¹の化合物の安定性

【表3】

時間 (週)	イタール:水 [97.5:2.5(v/v)] ²			イタール:水 [95:5(v/v)] ³			イタール:水 [92.5:7.5(v/v)] ⁴		
	温度 (°C)			温度 (°C)			温度 (°C)		
	30°	50°	65°	30°	50°	65°	30°	50°	65°
2	—	98	76	—	99	74	—	97	76
4	99	92	66	98	93	65	98	92	60
8	99	83	50	98	80	41	98	77	36
12	100	—	—	101	—	—	100	—	—

- (1) HPLC分析
 (2) 96.9:3.1,w/w
 (3) 93.8:6.2,w/w
 (4) 90.7:9.3,w/w

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No. PCT/US 98/23226		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/565 A61K9/06 A61K47/10 A61K47/38		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 26767 A (ENDORECHERCHE) 24 November 1994 cited in the application see claims 1,13,22,25-27 see page 51, line 17 - page 53, line 2	1-20
A	WO 91 00732 A (ENDORECHERCHE) 24 January 1991 see claims 1,4,12,13,16-18,24,28-33 see claims 45-47	1-20
A	WO 93 23053 A (ENDORECHERCHE) 25 November 1993 see claims 1,12,13,16,23-26 see page 17, line 17 - page 19, line 7 see examples 18,20	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 May 1999		Date of mailing of the international search report 02/06/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 21 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 98/23226

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claims 17-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

National Application No.

PCT/US 98/23226

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9426767 A	24-11-1994	AU 680818 B	14-08-1997
		AU 4057293 A	12-12-1994
		CA 2136303 A	24-11-1994
		CZ 9402824 A	13-12-1995
		EP 0650495 A	03-05-1995
		FI 945458 A	16-01-1995
		HU 69408 A	28-09-1995
		JP 2741286 B	15-04-1998
		JP 8510988 T	19-11-1996
		NO 944457 A	24-11-1994
		NZ 247669 A	29-01-1997
		PL 307333 A	15-05-1995
		SK 139194 A	11-07-1995
WO 9100732 A	24-01-1991	AT 170753 T	15-09-1998
		AU 692411 B	04-06-1998
		AU 2559897 A	04-09-1997
		AU 5856090 A	06-02-1991
		AU 6748194 A	08-09-1994
		CA 2063378 A	08-01-1991
		DE 69032648 D	15-10-1998
		DE 69032648 T	08-04-1999
		EP 0485392 A	20-05-1992
		ES 2121570 T	01-12-1998
		GR 90100518 A, B	10-12-1991
		IL 94992 A	04-01-1998
		JP 4506797 T	26-11-1992
WO 9323053 A	25-11-1993	AU 680818 B	14-08-1997
		AU 4057293 A	12-12-1994
		AU 4258493 A	13-12-1993
		AU 4688197 A	12-02-1998
		CA 2136304 A	25-11-1993
		CZ 9402868 A	13-09-1995
		EP 0641211 A	08-03-1995
		FI 945457 A	16-01-1995
		HU 71514 A	28-12-1995
		JP 7506575 T	20-07-1995
		NO 944458 A	09-01-1995
		NZ 247598 A	21-12-1995
		NZ 247669 A	29-01-1997
		PL 175591 B	29-01-1999
		SK 140494 A	11-07-1995
		US 5494914 A	27-02-1996
		ZA 9303441 A	18-11-1994
		ZA 9303545 A	21-11-1994

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 P 17/00		A 6 1 P 17/00	
17/08		17/08	
17/14		17/14	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU		
(71) 出願人	2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A		
(72) 発明者	セキーラ, ジョエル エイ. アメリカ合衆国 ニュージャージー 08820, エジソン, メアリー エレン ドライブ 6		
(72) 発明者	ラブリー, フェルナンド カナダ国 ジー1ダブリュー 2ジェイ5 ケベック, セイント-フォイ, デ ラ プロムナード 2989		
(72) 発明者	マハシャブデ, シャンシャンク アメリカ合衆国 ニュージャージー 08873, ソマーセット, ナッシンガム ウェイ 49		
(72) 発明者	デエンジェリス, ニコラス アメリカ合衆国 ペンシルバニア 18901, ドイルスタウン, ピアス レーン 4099		
(72) 発明者	メランド, イブス カナダ国 ジー1ダブリュー 3エイ1 ケベック, セイント-フォイ, デ ントリュー, 3103		
(72) 発明者	フォーニアー, マーク カナダ国 ジー6ブイ 8ダブリュー8 ケベック, リーバイス, デ オリビア ース, 105		

Fターム(参考) 4C076 AA09 BB31 CC18 CC30 DD22Z
DD26 DD37 EE32P FF63
4C086 AA01 AA02 AA03 DA11 MA03
MA05 MA28 MA63 NA14 ZA89
ZA92 ZC10